

# Dirençle BaŐa ıkma Yolları

- Daha az antibiyotik kullanmak
- Daha uygun antibiyotik kullanmak
- Çapraz infeksiyonu önlemek
- Yeni antibiyotikler geliŐtirmek

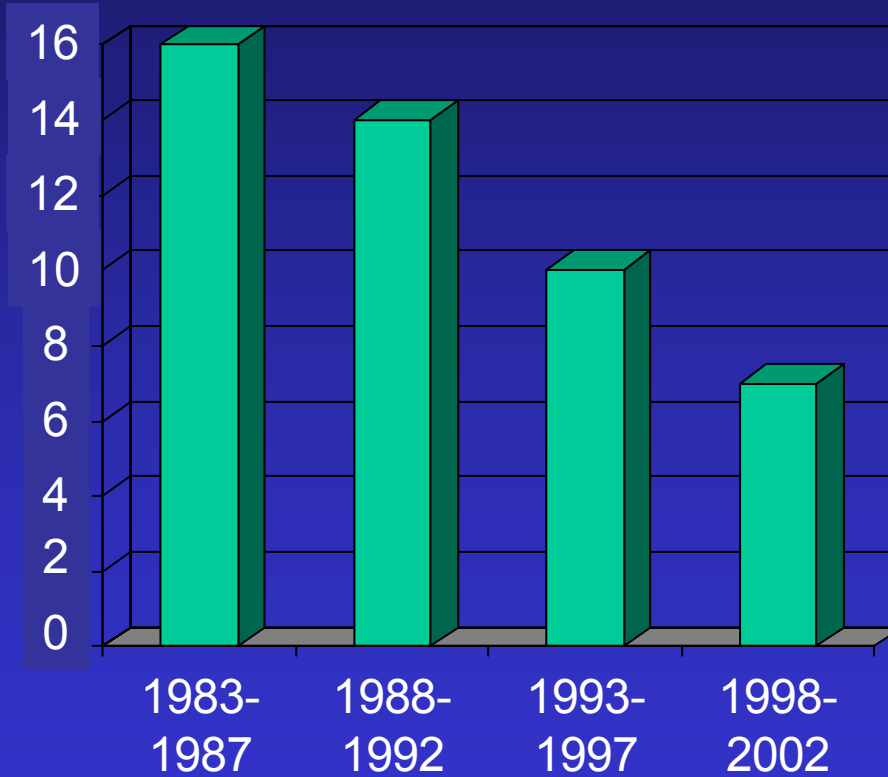
# Yeni Antibiyotik Araştırma ve Geliştirmenin Önündeki Engeller

- Onaylanan her ajanın araştırma ve geliştirme maliyeti: 400-800 milyon USD
- Kronik medikal durumlar: Tedavi ömür boyu sürebilir (hiperkolesterolemi, hipertansiyon, depresyon, demans, artrit)
- İnfeksiyonlar: Kısa süreli tedavi

# Yeni Antibiyotik Araştırma ve Geliştirmenin Önündeki Engeller

- Yeni ajanlara rakip olabilecek ve ruhsatlandırılmış durumda olan çok sayıda antibiyotik var
- Direnç gelişmesi kaygısıyla yeni geliştirilmiş geniş spektrumlu ajanların ilk seçenek olarak kullanılmalarının önlenmesi satışları düşürüyor

# ABD'de Beş Yıllık Dönemlere Göre Onaylanan Antibakteriyel Ajan Sayıları



# ABD'de 1998'den Beri Onaylanan Antibakteriyel Ajanlar

İlaç	Onaylandığı Yıl	Yeni Mekanizma
Rifapentin	1998	Hayır
Kinupristin/Dalfopristin	1999	Hayır
Moksifloksasin	1999	Hayır
Gatifloksasin	1999	Hayır
Linezolid	2000	Evet
Sefditoren pivoksil	2001	Hayır
Ertapenem	2001	Hayır
Gemifloksasin	2003	Hayır
Daptomisin	2003	Evet

# ABD'de 1998'den Beri Onaylanan Diğer Antimikrobik Ajanlar

Antifungal ajanlar (n=2)

- Kaspofungin
- Vorikonazol

Antiparaziter ajanlar (n=2)

- Atovakuon / proguanil
- Nitazoksanid

Antiviral ajanlar (n=13)

- Anti-HIV (n=9)

# En Büyük 15 İlaç Şirketinin Ar-Ge Programlarındaki Yeni Moleküler Antiteler

Ajanın İndikasyonu ya da Tipi	Sayısı
Kanser	67
İnflamasyon/ağrı	33
Metabolik/endokrin	34
Pulmoner	32
Anti-infektif	31
Nörolojik	24
Aşı (aktif/pasif)	18
Psikiyatrik	16
Kardiyak	15
Hematolojik	12
Gastrointestinal	13
Genitoüriner	12
Oküler	4
Dermatolojik	4

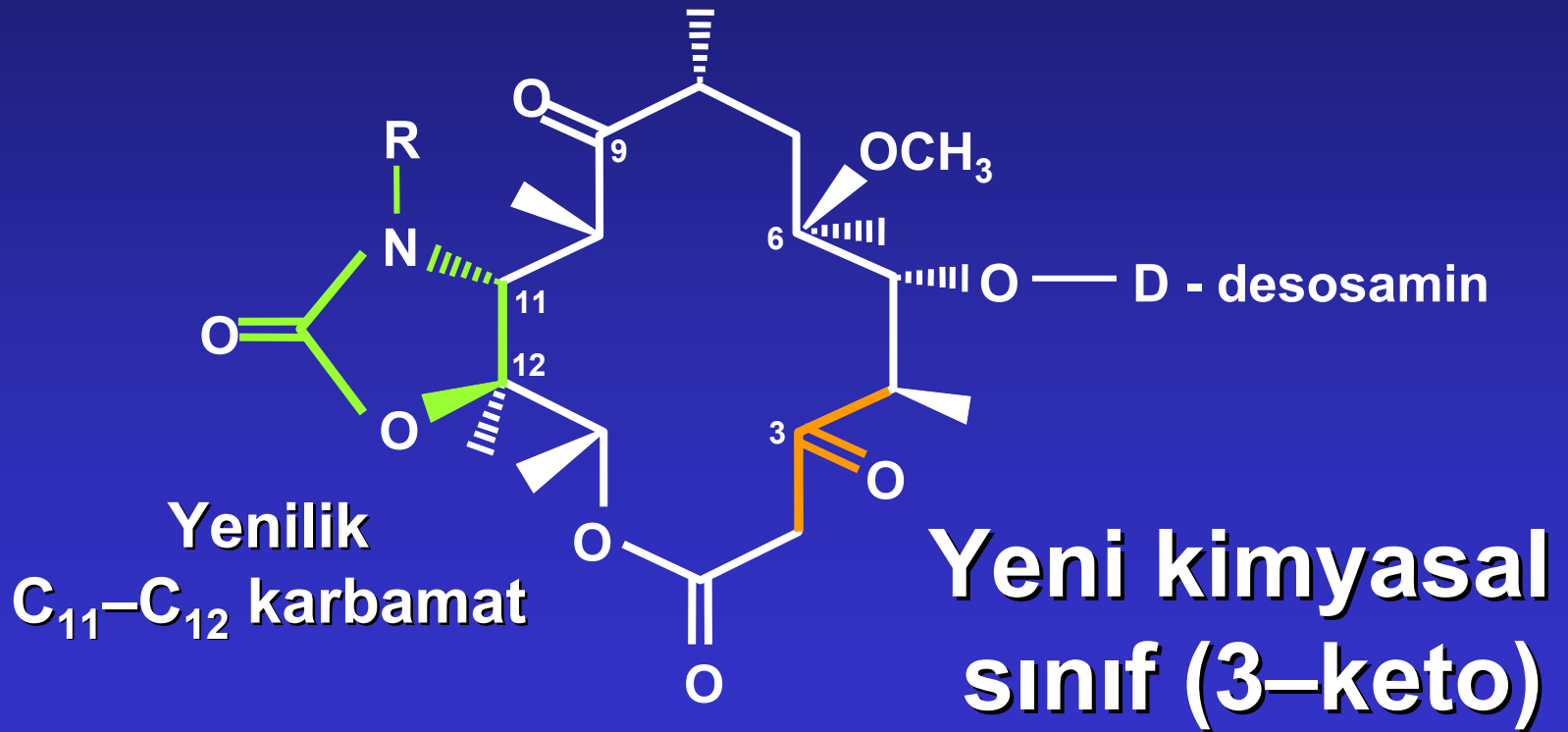
# Antiinfektif

## Yeni Moleküler Antiteler

Ajanın Tipi	Sayısı
Anti-HIV	12
Diğer antiviral	5
Antibakteriyel	5
Antiparaziter	5
Antifungal	3
Topik	1

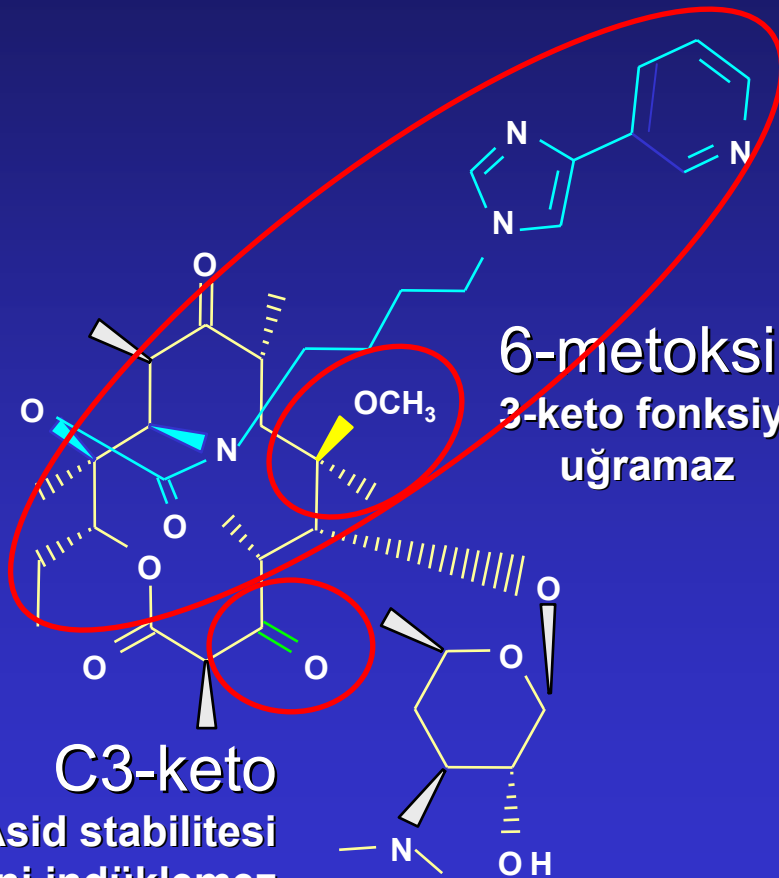


# Ketolidler



# Telitromisin

## Yapı/Etkinlik İlişkisi



C11–C12 yan zinciri  
Potent *in vitro* aktivite  
Farmakokinetik  
Farmakodinamik  
İntraselüler *uptake*

6-metoksi fonksiyonu  
3-keto fonksiyonuyla ketalizasyona  
uğramaz

C3-keto

Asid stabilitesi

MLS<sub>B</sub> direncini indüklemeyiz  
ERY-direncini yener

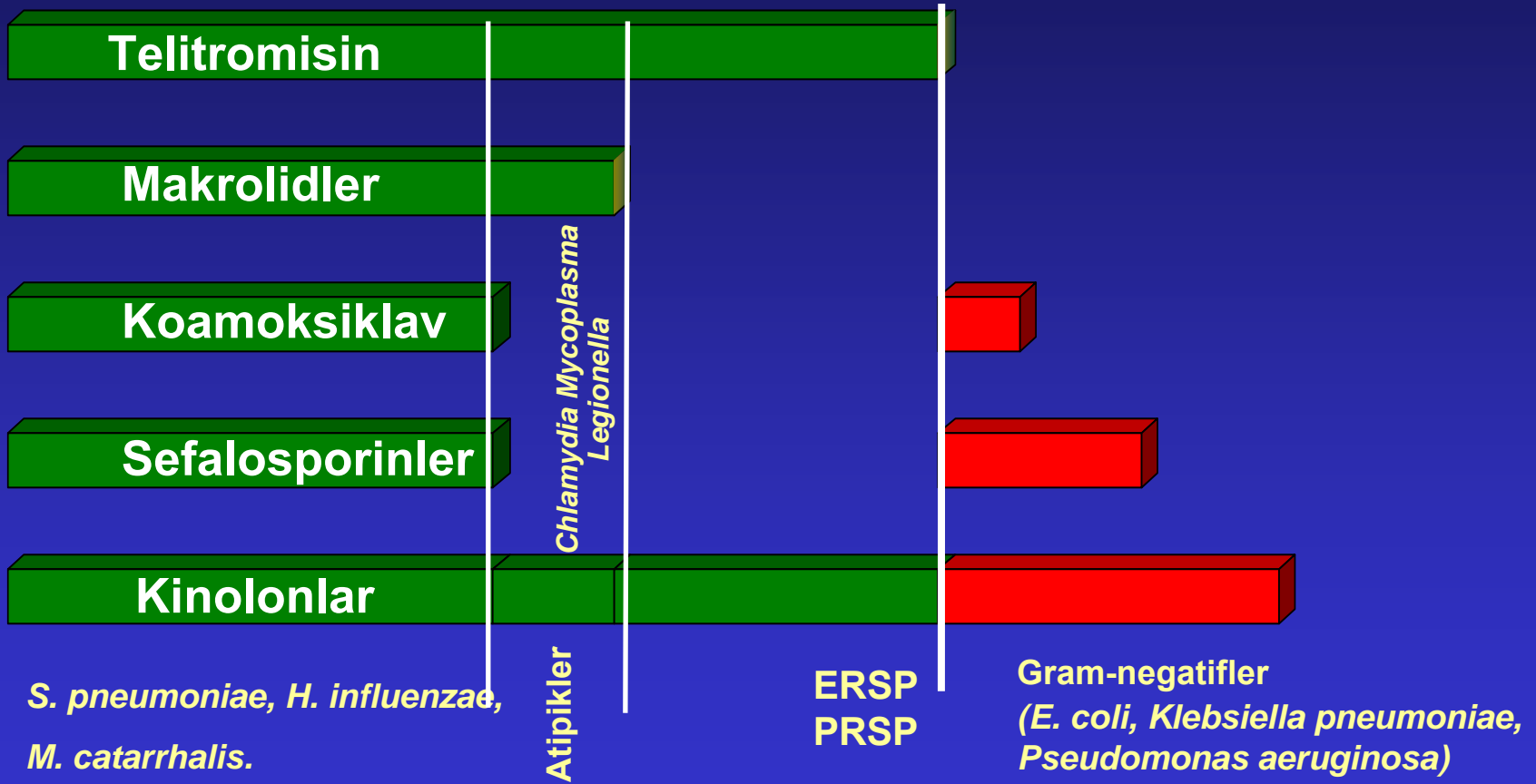
# Telitromisin

## Etki Spektrumu

	MIC (mg/lt)
<i>S. pneumoniae</i>	≤0.004–0.125
<i>S. pyogenes</i>	≤0.004–0.008
<i>S. agalactiae</i>	≤0.008–0.016
<i>H. influenzae</i>	0.03–8.0
<i>M. catarrhalis</i>	0.015–0.25
<i>C. pneumoniae</i>	0.03–2.0
<i>L. pneumophila</i>	0.016–0.344
<i>M. pneumoniae</i>	0.002–0.01
<i>B. pertussis</i>	0.016–0.063

***Pankuch et al. AAC 1998;42:624–30; Biedenbach et al. Diagn Microbiol Infect Dis 1998;31:349–53; Okamoto et al. 38th ICAAC 1998; Roblin and Hammerschlag AAC 1998;42:1515–16; Edelstein and Edelstein. AAC 1999;43:90–5; Hoppe and Bryskier AAC 1998;42:965–6***

# Solunum Yolu İnfeksiyonlarında Etki Spektrumu



# Telitromisin

## Farmakokinetik / Farmakodinamik Özellikler

(800mg günde tek doz )

$t_{1/2}$  : 9-13 saat

$T_{max}$ : 1 saat

$C_{max}$ : 2.3 mg/lt

$C_{24h}$ : 0.07 mg/lt

AUC: 12.5  $\mu$ g.h/ml

PAE 9 saat

Proteine bağlanma % 70

Atılım: %76'sı dışkı ve %17'si idrar

Oral biyoyararlanım % 57

Emilim yiyeceklerden etkilenmez

KC ve böbrek yetmezliğinde doz ayarlamasına gerek yok

# **Telitromisin: Klinik Kullanımı**

**Toplum kökenli pnömoni**

**KOAH - Akut atak**

**Akut sinüzit**

**Akut tonsillofarenjit**

# **Telitromisin: Klinik Kullanımı**

**Bütün indikasyonları için günde tek doz  
oral 800 mg**

## **Kısa süreli tedavi**

<b>KOAH-Akut atak</b>	<b>5 gün</b>
<b>Akut sinüzit</b>	<b>5 gün</b>
<b>Akut tonsillofarenjit</b>	<b>5 gün</b>
<b>TKP</b>	<b>7–10 gün</b>

*Aubier et al. 40th ICAAC 2000; Carbon et al. 40th ICAAC 2000; De Abate et al. 40th ICAAC 2000; Hagberg et al. 40th ICAAC 2000; Norrby et al. 40th ICAAC 2000, Pullman et al. 40th ICAAC 2000; Quinn et al. 40th ICAAC 2000; Roos et al. 40th ICAAC 2000; Tellier et al. 40th ICAAC 2000*

# Telitromisin: Özet

Solunum yolu infeksiyonlarının tedavisinde optimal etki spektrumu

Yaygın ve atipik solunum yolu patojenlerine karşı güçlü etkinliğe sahip

MLS<sub>B</sub> direncini indüklemez

Etki spektrumu beta-laktam ve eritromisine-dirençli suşları da kapsar

Doku penetrasyonu çok iyi

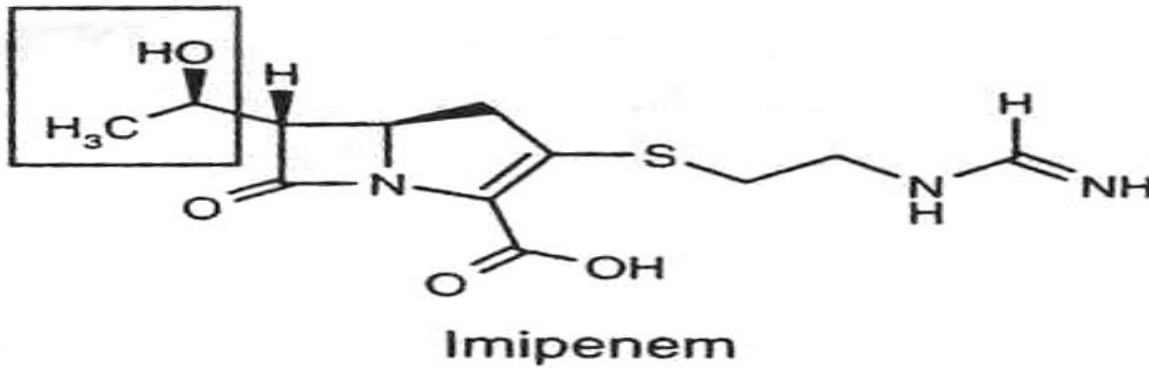
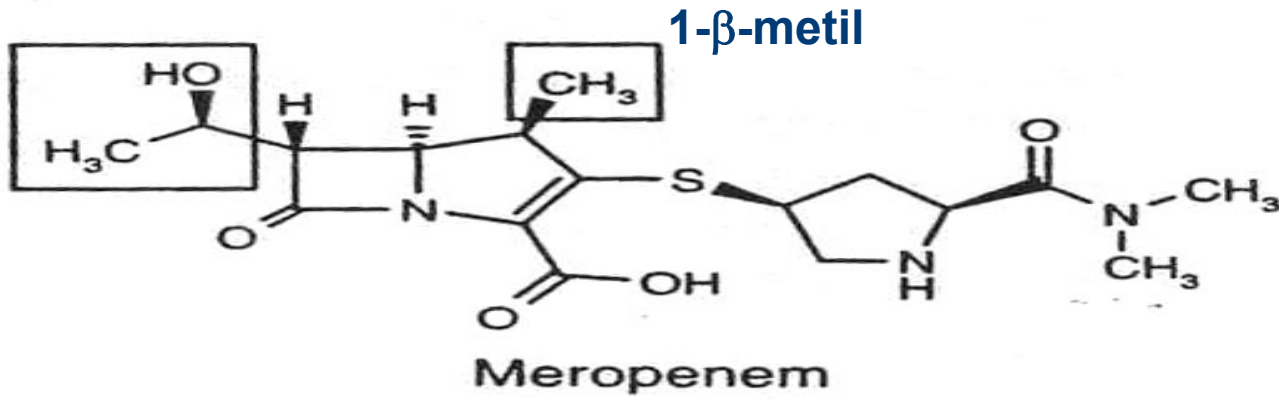
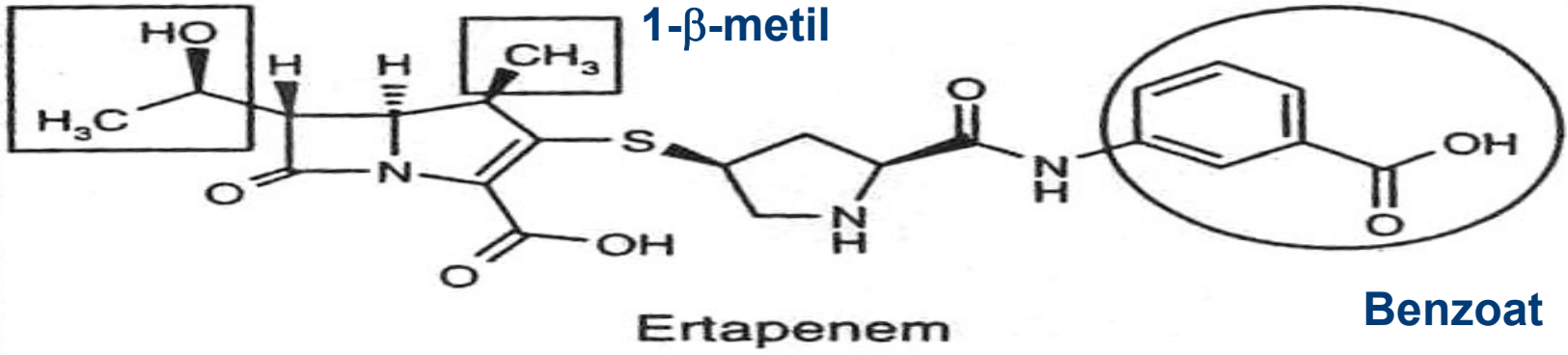
Günde tek doz

Klinik etkinlik iyi

Tolerans



**6-hidroksimetil**



# Ertapenem: In vitro Etkinlik

MIC<sub>90</sub> (mg/lit)

Bakteri	Ertapenem	İmipenem	Seftriakson	Sefepim	Pip/Tazo
<i>Escherichia coli</i>	0.03	0.5	0.25	0.25	128
<i>K. pneumoniae</i>	0.06	1	0.5	1	256
<i>Acinetobacter</i> spp.	16	16	128	64	256
<i>P. aeruginosa</i>	16	16	128	64	256
<i>Bacteroides fragilis</i>	2	0.5	>64	>64	4
<i>E. faecalis</i>	16	4	128	64	8
MSSA	0.25	0.12	4	4	2
KNS	16	2	32	16	8

# Ertapenem

## Farmakolojik Özellikler

- Proteine bağlanma %95
- Yarılanma ömrü 4 saat
- Başlıca böbrek yoluyla atılır
- %80 idrarla, %10 dışkıyla atılır
- Kreatinin klirensi <30 ml/dakika ise dozu yarılamak gerekir
- Hemodiyalizle %30'u uzaklaştırılır
- Diyaliz sonrası 150 mg ek doz vermek gerekir

# Ertapenem Yan Etkiler

- İshal %5.5 -10.3
- Baş ağrısı %2.2-6.8
- Bulantı %3.1-8.5
- Tromboflebit (%3.7-7.1)
- Konvülsiyon olasılığı <%1
- ALT ve AST artışı %5-8

# Ertapenem

## Dozaj ve Tedavi Süreleri

- Günde bir kez 1 gr (IM / IV)
- IV: 30 dakika infüzyon
- Serum fizyolojikle

# Ertapenem

## Klinik Kullanım

- Aerop-anaerop karma infeksiyonlar
- Karın içi ve pelvik infeksiyonlar
- Yumuşak doku ve kemik infeksiyonları
- Diyabetik ayak infeksiyonları

# Ertapenem

## Klinik Kullanımının Olmadığı Durumlar

- *Pseudomonas aeruginosa* infeksiyonları
- *Acinetobacter* infeksiyonları
- MRSA infeksiyonları
- VRE infeksiyonları

# Streptograminler

## Oral

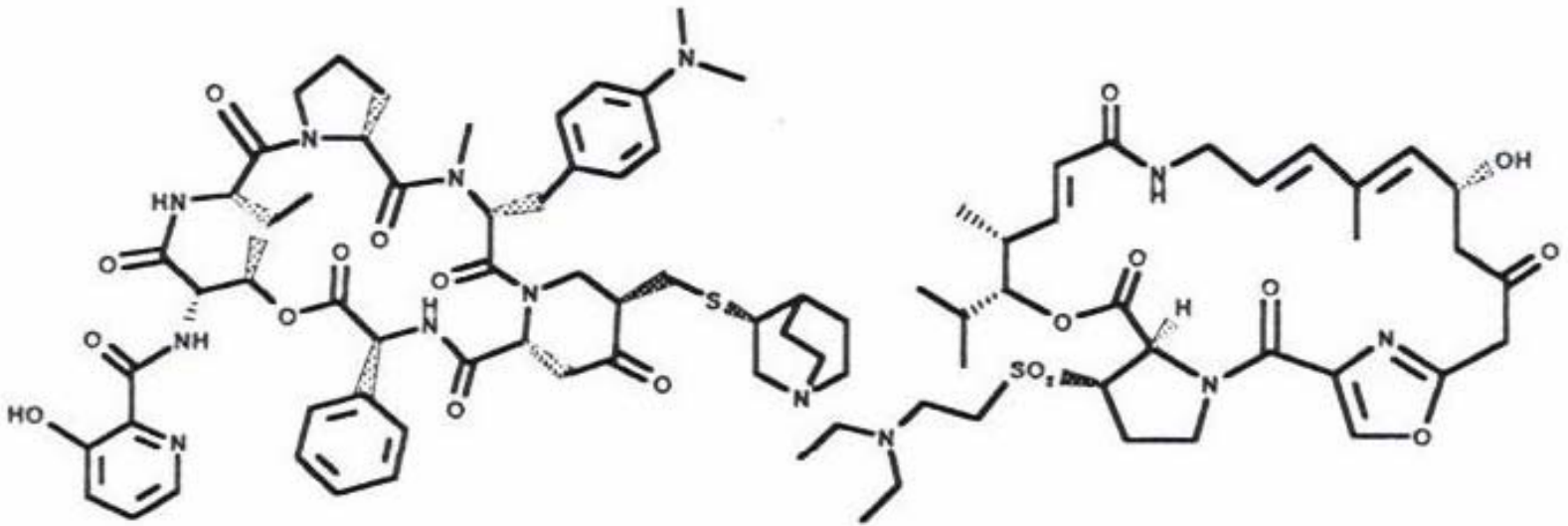
- Pristinamisin (Pyostacine®)
- Virjinyamisin (Staphylomycine®)
- Mikamisin
- Ostreomisin

## Parenteral

- Kinupristin /dalfopristin (Synercid®)



# Kinupristin / Dalfopristin



**Kinupristin (%30)**

MW = 1022

pKa = 4; 7.1; 9.2

**Dalfopristin (%70)**

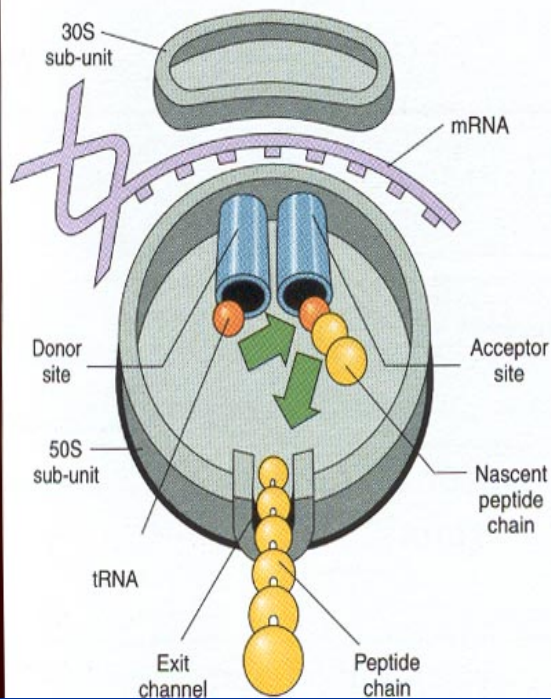
MW = 691

pKa = 6.7; 10.7

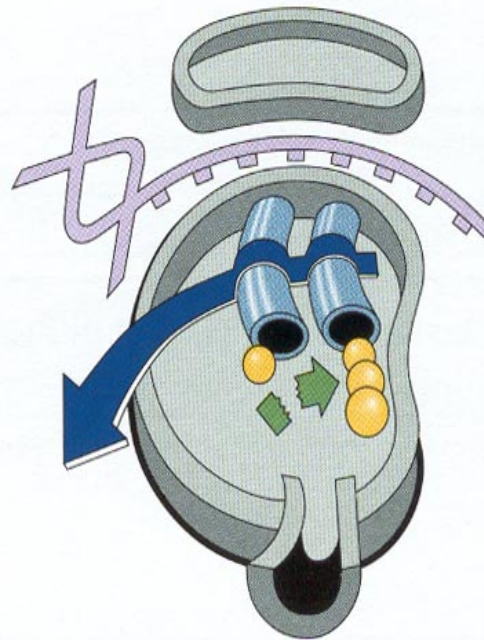
# Kinupristin / Dalfopristin: Etki Mekanizması

Q / D

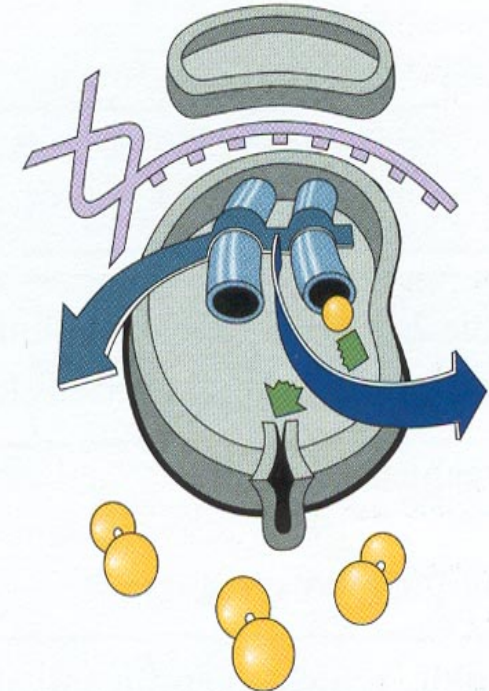
## Protein Sentezi



## Dalfopristin



## Kinupristin



# Kinupristin / Dalfopristin: Streptokoklara Karşı Etkinlik

Bakteriler	Suş Savısı	MIC <sub>90</sub> (µg/ml)
Penisiline duyarlı <i>S. pneumoniae</i>	2072	0.5
Penisiline dirençli <i>S. pneumoniae</i>	329	1.0
<i>S. pyogenes</i>	928	0.25
<i>S. agalactiae</i>	221	1.0
Viridans streptokoklar	131	1.0

# Kinupristin / Dalfopristin: Enterokoklara Karşı Etkinlik

Bakteriler	Suş Sayısı	MIC <sub>90</sub> (µg/ml)
Vankomisine dirençli <i>E. faecium</i>	1305	1.0
Vankomisine dirençli <i>E. faecium</i> (Van A)	895	1.0
Vankomisine dirençli <i>E. faecium</i> (Van B)	304	1.0
<i>E. gallinarum</i>	202	4.0
<i>E. faecalis</i>	574	16

Van A: vankomisine ve teikoplanine dirençli;

Van B: vankomisine dirençli, teikoplanine duyarlı.

*Clin Microbiol Newslett* 1999; 21:103-112

# Kinupristin / Dalfopristin: Stafilokoklara Karşı Etkinlik

Bakteriler	Suş Sayısı	MIC <sub>90</sub> (µg/ml)
Metisiline duyarlı <i>S. aureus</i>	2140	1.0
Metisiline dirençli <i>S. aureus</i>	1051	1.0
Metisiline duyarlı <i>S. epidermidis</i>	940	0.5
Metisiline dirençli <i>S. epidermidis</i>	786	0.5
<i>S. haemolyticus</i>	223	1.0

**Kinupristin / Dalfopristin ve Linezolid:  
Glikopeptidlere Orta Duyarlı ve Duyarlılığı Azalmış  
*Staphylococcus aureus*'a Karşı Etkinlik (MIC, µg/ml)**

<b>GISA Suşu ve Kaynağı</b>	<b>Vankomisin</b>	<b>Teikoplanin</b>	<b>Kinupristin / Dalfopristin</b>	<b>Linezolid</b>
<b>Mu50 (Japonya)</b>	<b>8</b>	<b>8</b>	<b>0.5</b>	<b>2</b>
<b>Mu3 (Japonya)</b>	<b>2</b>	<b>16</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>Mu3-8R (Japonya)</b>	<b>8</b>	<b>32</b>	<b>0.5</b>	<b>2</b>
<b>N20 (Japonya)</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>0.5</b>	<b>2</b>
<b>963sm (Michigan)</b>	<b>8</b>	<b>16</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>966 (Michigan)</b>	<b>4</b>	<b>16</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>992 (New Jersey)</b>	<b>8</b>	<b>8</b>	<b>0.5</b>	<b>1</b>
<b>803 (Florida)</b>	<b>4</b>	<b>16</b>	<b>0.5</b>	<b>2</b>

# Kinupristin / Dalfopristin:

## Faz III Çalışmalardaki Klinik ve Bakteriyolojik Yanıt

İndikasyon	Tasarım	Klinik Başarı <sup>a</sup>		Bakteriyolojik Başarı <sup>b</sup>	
		Q/D	Karşılaştırılan	Q/D	Karşılaştırılan
Toplum kökenli pnömoni (monomikrobik) <sup>c</sup>	Açık	24/28 (%86)	21/23 (%91)	24/28 (%86)	23/23 (%100)
Toplum kökenli pnömoni (monomikrobik) <sup>c</sup>	Çift kör	13/13 (%100)	9/9 (%100)	13/13 (%100)	9/9 (%100)
Komplike deri ve deri yapıları <sup>d</sup>	Açık	88/136 (%65)	82/120 (%68)	63/100 (%63)	60/79 (%76)
Komplike deri ve deri yapıları <sup>e</sup>	Açık	109/153 (%71)	111/153 (%73)	62/90 (%69)	57/82 (%70)
Nozokomiyal pnömoni <sup>f</sup>	Açık	49/87 (%56)	49/84 (%58)	87/135 (%64)	100/139 (%72)

a. Klinik şifa + düzelme

b. Eradikasyon + varsayılan eradikasyon

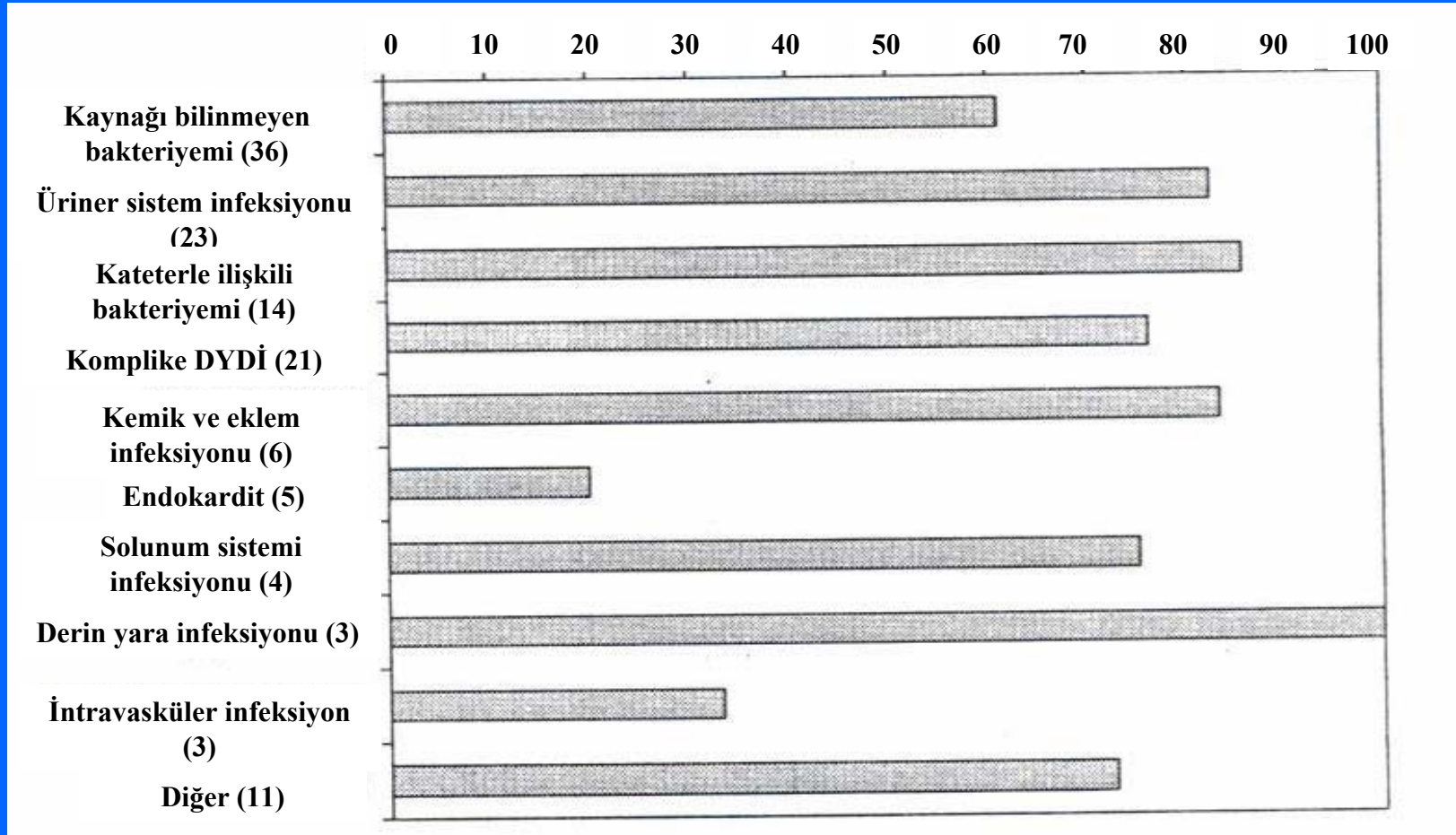
c. Seftriakson ± eritromisin

d. Vankomisin ya da okzasilin

e. Vankomisin ya da sefazolin ± aztreonam

f. Vankomisin ± aztreonam ya da imipenem ± tobramisin

# Kinupristin / Dalfopristin: Vankomisine Dirençli *E. faecium* İnfeksiyonu Olan Hastalarda İndikasyona Göre Genel Başarı Hızları



Parantez içindeki rakamlar, klinik olarak değerlendirilebilen hastaların sayısını göstermektedir.



# Kinupristin / Dalfopristin: Karşılaştırmalı Klinik Çalışmalardaki Yan Etkiler

Yan Etki	Yan Etki Gelişen Hastaların Yüzdesi	
	Kinupristin/Dalfopristin*	Karşılaştırılan**
<i>Sistemik</i>		
Bulantı	4.6	7.2
İshal	2.7	3.2
Kusma	2.7	3.8
Döküntü	2.5	1.4
Baş ağrısı	1.6	0.9
Ağrı	1.5	0.1
Kaşıntı	1.5	1.1
<i>Lokal</i>		
İnfüzyon yerinde inflamasyon	42.0	25.0
İnfüzyon yerinde ağrı	40.0	23.7
İnfüzyon yerinde ödem	17.3	9.5
İnfüzyon yerinde reaksiyon	13.4	10.1
Tromboflebit	2.4	0.3

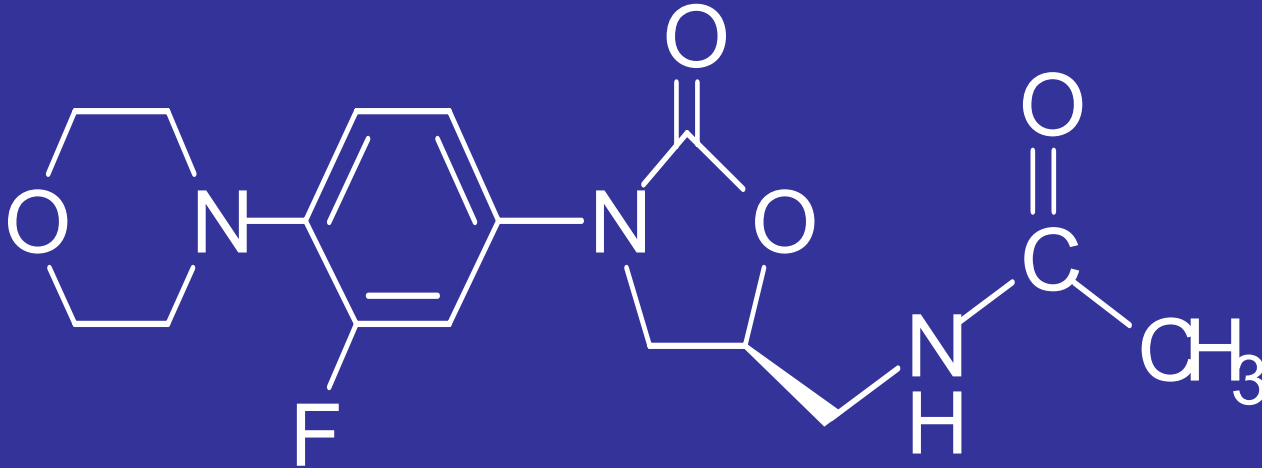
\*İnsidans >%1; \*\*Karşılaştırılanlar, vankomisin, sefazolin, okzasilin ya da seftriakson + eritromisin  
*Synercid Product Labeling and Scientific Monograph*

# Oksazolidinonlar

Oral / Parenteral

- U-100766 → Linezolid (Zyvox<sup>®</sup>)
- U-100592 → Eperezolid

# Linezolid



(S)-N-[[3-(3-fluoro-4-morfolinilfenil)-2-okso-5-oksazolinil] metil] asetamid

# Linezolid: In vitro Etkinlik

Bakteri	MIC <sub>90</sub> (mg/lt)
<i>Bacteroides fragilis</i>	4
<i>Clostridium difficile</i>	8
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	2
<i>Enterococcus faecalis</i>	1-2
<i>E. faecalis</i> (VRE)	1-4
<i>Enterococcus faecium</i>	2
<i>E. faecium</i> (VRE)	2-4
MSSA	1-4
MRSA	1-4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1-2
<i>S. pneumoniae</i> (Penisiline dirençli)	1
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1-4
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	0.5-2

# Linezolid: Etki Mekanizması & Direnç Gelişimi

## Etki Mekanizması

- Protein sentezi inhibisyonu
- 70S başlatma kompleksi oluşumunu durdurur

## Direnç

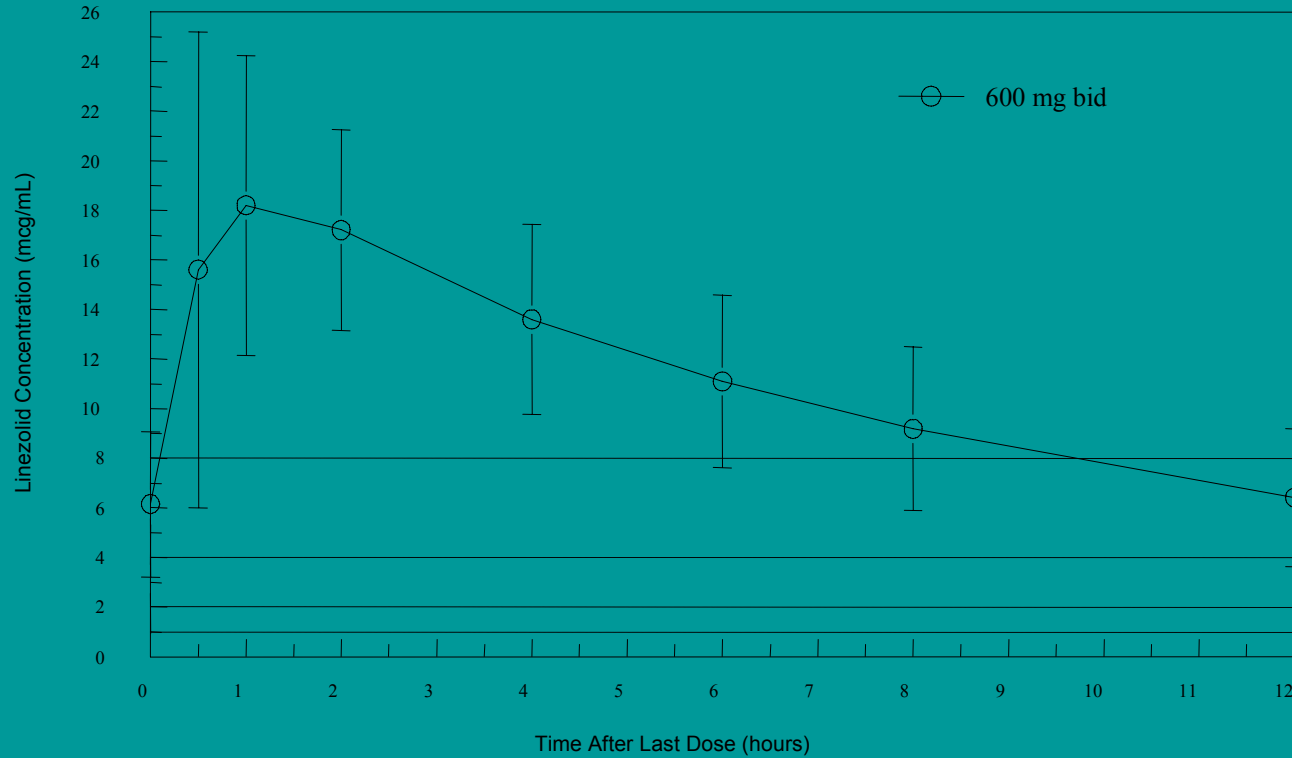
- Çapraz direnç yok
- Hedef değişikliği
- Transfer edilemez
- *Enterococcus* spp. ve *Staphylococcus aureus*

# Linezolid

## Farmakolojik Özellikler

- Hem oral, hem de intravenöz uygulanabilir
- Oral biyoyararlanım iyi
- Proteine bağlanma %30
- Böbrek yetmezlikli hastada doz ayarlaması gerekmez
- Hemodiyalizde klirens %80 hızlanır
- Karaciğer yetmezlikli hastada doz ayarlaması gerekmez
- %30 değişmeden, %50 metabolitler şeklinde böbrek yoluyla, %20 dışkıyla atılır
- Metabolitlerinin antibakteriyel etkinliği yoktur

## Linezolidin Kararlı Durum Plazma Konsantrasyonları\*



\*Günde iki kez oral uygulamadan sonra

# Linezolid

## Klinik İndikasyonlar

- Vankomisine dirençli *E. faecium* infeksiyonları
- *S. aureus*'a bağlı nozokomiyal pnömoni
- *S. aureus*'a, A ve B grubu streptokoklara bağlı deri ve deri yapıları infeksiyonları
- Diyabetik ayak ve dekübitüs ülseri infeksiyonları ?
- Osteomyelit ?
- Menenjit ?
- Endokardit ?
- Sepsis ?
- Cerrahi infeksiyonlar ?

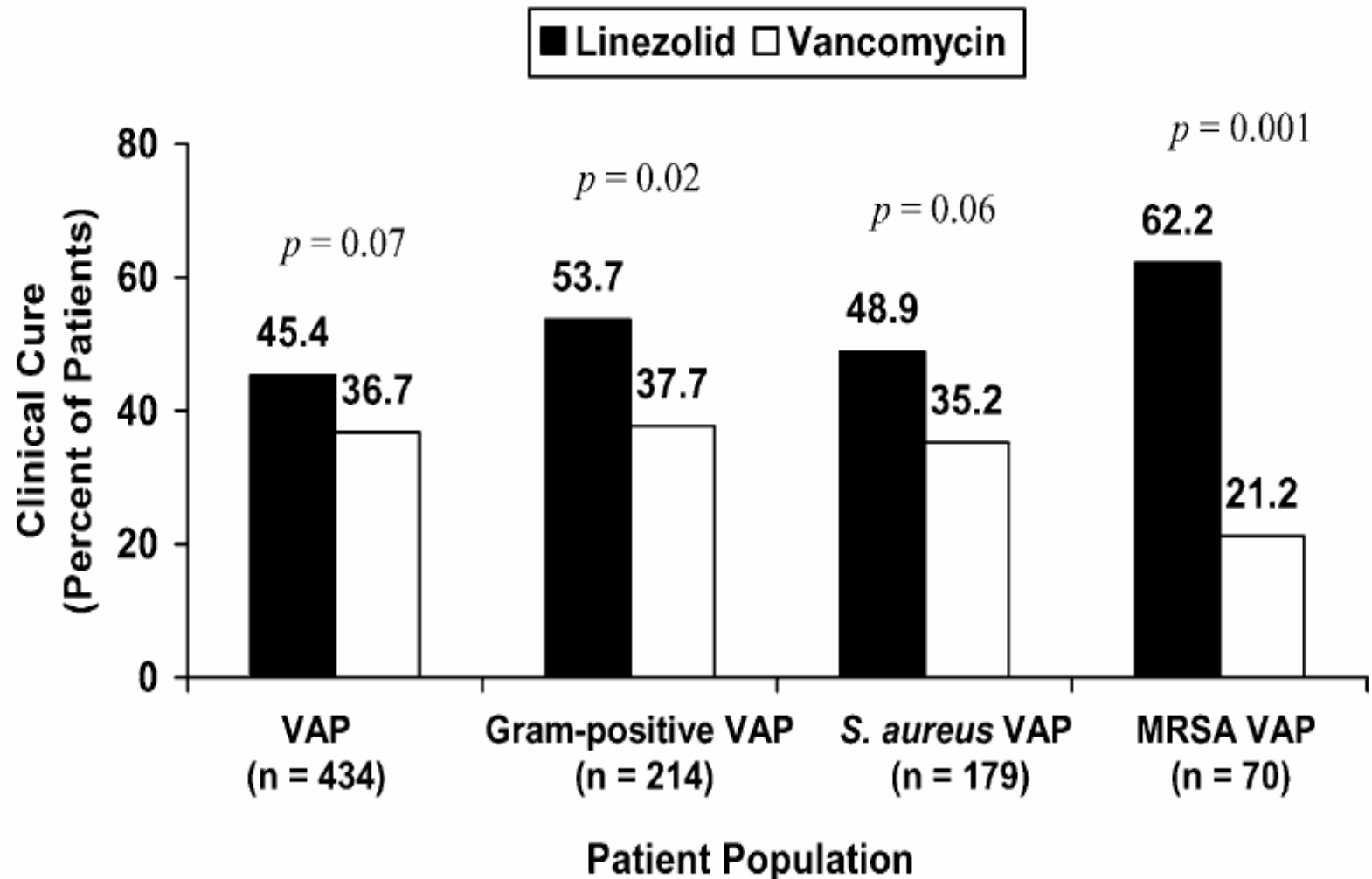


# Linezolid

## Klinik İndikasyonlar

- Vankomisine dirençli *E. faecium* infeksiyonları
- *S. aureus*'a bağlı nozokomiyal pnömoni
- *S. aureus*'a, A ve B grubu streptokoklara bağlı deri ve deri yapıları infeksiyonları
- Diyabetik ayak ve dekübitüs ülseri infeksiyonları ?
- Osteomyelit ?
- Menenjit ?
- Endokardit ?
- Sepsis ?
- Cerrahi infeksiyonlar ?

# Gram-Pozitif Ventilatörle İlişkili Pnömonide Linezolid ve Vancomycin Karşılaştırması



# Linezolid

## Yan Etkiler

- İshal (en sık) %8 → %6.3
- Baş ağrısı
- Bulantı ve kusma
- Uykusuzluk
- Kabızlık
- Döküntü
- Ateş
- Trombositopeni, anemi, lökopeni (uzun süreli kullanımda)

# Linezolid

## İlaç Etkileşimleri

Monoamin oksidaz inhibitörü (reversibl, nonselektif)

- Adrenerjik ajanlar:
  - ✓ Tiramin (eski peynir vb.)
  - ✓ Psödoefedrin
  - ✓ Fenilpropanolamin
- Serotonerjik ajanlar:
  - ✓ Dekstrometorfan

# Daptomisin

- Siklik lipopeptid
- Günde bir kez IV
- Gram-pozitif patojenlere in vitro hızlı bakterisid etkinlik
  - ✓ MSSA
  - ✓ MRSA
  - ✓ VRSA
  - ✓ PRSP
  - ✓ VRE

# Daptomisin

## Klinik Kullanım

- Komplike deri ve deri yapıları infeksiyonları
- Stafilokok bakteriyemisi ?

## Yan Etki

- Nadir

## Direnç Gelişmesi

- Nadir (in vitro)